



Etnofarmacología y actividad biológica de *Quassia amara* (Simaroubaceae): Estado de la cuestión

[Ethnopharmacology and biological activity of *Quassia amara* (Simaroubaceae): State of the art]

José Antonio LÓPEZ SÁEZ¹ y Josué PÉREZ SOTO²

1. G.I. Arqueobiología, Instituto de Historia, CCHS, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Calle Albasanz 26-28, 28037 Madrid, España.
2. Dpto. Biología, UNAN-Managua, Nicaragua.

*Contacto: alopez@ih.csic.es

Received | Recibido 19/06/2008; Aceptado | Accepted: 15/08/2008; Publicado | Published 30/09/2008

Abstract

Quassia amara is a shrubby plant, which extracts (from leaves, bark or wood) have been traditionally used for the treatment of digestive problems, liver, malaria and as an insecticide. Recently, it has been shown that bitterwood tree wort extracts are effective against cancer and HIV-virus. *Quassia amara* is a source of a great diversity of bioactive compounds, quassinoids being the main responsible for the described activities. The renewed interest for bitterwood tree as a source of compounds with potential pharmacological applications has allowed to characterize new and promising effects of quassamarin and simalikalactone D isolated from its leaves, mainly as antimalarial, anti-HIV activity virus and antitumoral compounds.

Keywords: *Quassia amara*, Ethnobotany, Ethnopharmacology, Medicinal plants, Quassinoids.

Resumen

Quassia amara es un arbusto, cuyos extractos (de hojas, corteza y madera) se han utilizado tradicionalmente como remedios naturales en el tratamiento de problemas digestivos, hepáticos, contra la malaria y como insecticida. Recientemente, ha podido demostrarse que los extractos de cuasia son activos frente al cáncer y contra el virus VIH. *Quassia amara* representa una fuente de compuestos bioactivos muy diversa, siendo los quasinoides los principales responsables de las actividades descritas. El renovado interés por la cuasia como fuente de compuestos con potenciales aplicaciones farmacológicas ha llevado a caracterizar los prometedores y novedosos efectos de la quasarina y la simalikalactona D aislados de sus hojas, principalmente sus actividades antimalárica, anti-VIH y antitumoral.

Palabras clave: *Quassia amara*, Etnobotánica, Etnofarmacología, Plantas medicinales, Quasinoides.

INTRODUCION

Quassia amara L., familia Simaroubaceae (sinon. *Q. alatifolia* Stokes, *Q. officinalis* Rich.), es un arbusto o arbolito perenne de 2-8 m de alto, hojas compuestas (3-5)-imparipinnadas y alternas con pecíolo y raquis alados, flores de pétalos rojizos y frutos en drupa 1-2 cm (Woodson *et al.*, 1973; Holdridge y Poveda, 1975; García, 1992); con gran importancia en la etnofarmacología de América Tropical por su actividad medicinal, insecticida e incluso ornamental, de ahí que se trate de un recurso natural comercializado que puede ayudar al desarrollo sostenible de los bosques tropicales (Ocampo, 1995; Díaz Rojas *et al.*, 2004). Desde el siglo pasado se vienen utilizando la madera y corteza molidas (leño de cuasia) en la producción de tisanas y extractos amargos en gotas (Morton, 1981).

Vernáculamente es conocida como *lenho de quássia*, *pau amarelo*, *pau quássia* y *quássia* en Brasil; amargo, *batakka di basta*, contra cruceto, creceto morado, cruceta, crucete, cuasamara, cuasia, cuasia amarga, hombre grande, hombrón, guabito amargo, guabo amargo, guavita amarga, guavito amargo, juavita amarga, *kini*, limoncillo, palo amarillo, palo de hombre, palo quinina, puesilde, quasia, quasia amarga, *quini*, *quininagru*, tigrilla, tigrillo, *udut pulu*, *wanabaka* y *wéwe gifi* en América Central; *bitter ash*, *bitter bush*, *bitterhout*, *bitterholz*, *bitterwood*, *bois amer*, *couachi*, *kvassia*, *kwasi bita*, *kwassi*, quinquina de Cayenne, *quashie-bitters*, *quassia-bitters*, *quassia wood*, *Surinam wood*, *ya-ko-yik* y *ya-ku-yik* en la Guayana francesa y Surinam (Woodson *et al.*, 1973; Pittier, 1978; Morton, 1981; Coe y Anderson, 2005).

Desde un punto de vista etimológico, la denominación genérica *Quassia*, género creado por

Linneo en 1762, procede de un nativo de Surinam llamado Quassi que trataba la fiebre con esta planta; mientras que la específica *amara* se refiere a su sabor amargo (Ocampo y Maffioli, 1987; Brown, 1995).

Se distribuye por América Tropical, desde los 18° de latitud N en México hasta el norte de Sudamérica y el Amazonas brasileño (Holdridge y Poveda, 1975; Pérez, 1990; Gentry, 1993; Brown, 1995), fundamentalmente en la vertiente atlántica de América Central y en el Pacífico de Costa Rica y Panamá; aunque su origen biogeográfico no esté todavía muy claro dado la antigüedad de su cultivo como planta medicinal (Thomas, 1990). Como tal ha sido cultivada en diversos países de América Central y del Sur (Woodson *et al.*, 1973; Holdridge y Poveda, 1975; Morton, 1981), pero sobre todo en Costa Rica (Ocampo y Díaz, 2006).

Habita en zonas con precipitaciones elevadas (1500-4500 mm anuales), en el piso basal del bosque húmedo y muy húmedo (Brown, 1995), aunque en el bosque seco puede igualmente aparecer pero sólo en bosques de ribera donde la humedad edáfica es permanente todo el año (Villalobos, 1996). Se trata de una especie heliófila (Brown, 1995), y la exposición al sol estimula su floración y una mayor densidad poblacional (Ling, 1995). Su rango altitudinal se extiende entre el nivel del mar y los 500 msnm, aunque excepcionalmente en Nicaragua puede alcanzar los 800 msnm (Stevens *et al.*, 2001). En cuanto a la orografía, suele aparecer en zonas de alta pendiente (30-60%), y casi nunca en fondos de valle ya que no soporta terrenos mal drenados (Ling, 1995; Villalobos, 1996).

ETNOBOTÁNICA

Usos medicinales

En América Central y el norte de Sudamérica, la madera y la corteza de la cuasia (molida o en astillas) se maceran en agua fría, infusión o licor que se toma como remedio frente a problemas estomacales y digestivos en forma de tónico amargo aperitivo, en el tratamiento de cálculos hepáticos o renales, contra la diarrea, el insomnio y febrífuga (Corrêa, 1984; Polonsky, 1986; Pérez, 1990; Girón *et al.*, 1991; García, 1992; Ling, 1995; Coe y Anderson, 1996a, 1999; Díaz Rojas *et al.*, 2004; Odonne *et al.*, 2007). En decocción, contra la anorexia, difteria y fiebre; y resulta también vermífuga y contrarresta las fiebres maláricas (Ocampo y Maffioli, 1987; Martínez, 1992; Ling, 1995; Ocampo, 1995; Coe y Anderson, 1996a,

1996b, 1997, 1999). Su madera se utiliza también para hacer copas en las que el agua se deja macerar hasta volverse amarga (Odonne *et al.*, 2007). En Costa Rica su uso se conoce desde el siglo XIX por las poblaciones afrocaribeñas de la costa y actualmente se emplea su madera contra la *diabetes mellitus* (Holdridge y Poveda, 1975; Pittier, 1978). En Surinam y en la Guayana francesa se usa en el tratamiento de la anorexia nerviosa, la dispepsia, fiebres, hepatitis y malaria; aunque también tiene aplicaciones antidiarreicas y vermífugas entre otras (Morton, 1981; Grenand *et al.*, 2004).

En Europa, el consumo medicinal de la cuasia se remonta al siglo XVIII, donde llegó primeramente a Suecia en 1756 para difundirse luego como planta medicinal por todo el continente (Busbey, 1939), en el cual fue utilizada como alexitérica, aperitiva, diurética y febrífuga, así como para combatir la anorexia, la dispepsia y el paludismo siguiendo la tradición americana (Pérez, 1990; García, 1992).

En la isla de Ometepe, en Nicaragua, se ha documentado el uso tradicional de la decocción de la corteza de cuasia como un potente antiofidico y para controlar el vómito (emesis) provocado por las mordeduras (Pérez Soto, 2008). Las tribus indígenas del Caribe nicaragüense (garífunas, misquitos, sumus) también administran, oralmente, la decocción del tallo de *Quassia amara* tanto como antídoto contra las picaduras de serpientes (Coe y Anderson, 1996a, 1996b, 1997, 1999, 2005). En Colombia (Otero *et al.*, 2000) y Panamá (Woodson *et al.*, 1973) tiene también un uso alexitérico.

En la Guayana francesa utilizan las hojas frescas de la quinquina de Cayenne mediante decocción para elaborar un té digestivo, el cual alberga también actividad contra la malaria (Bertani *et al.*, 2005, 2006, 2007). De hecho, *Quassia amara* es una de las especies amazónicas con mayor reputación antimalárica, tanto en tratamientos preventivos como de curación (Vigneron *et al.*, 2005). En Nicaragua, en el departamento de Carazo, se comercializa un preparado medicinal denominada 'tigra' (de ahí sus denominaciones vernáculas de tigrilla y tigrillo) como remedio frente a la fiebre producida por la malaria, en combinación con la quina (*Cinchona pubescens*) (Saavedra, 2000).

Usos insecticidas

El potencial insecticida de *Quassia amara* fue demostrado en 1884, en Inglaterra, en el control de áfidos y lepidópteros; aunque posteriormente sus

extractos han sido ensayados como eficaces contra más de 50 plagas diferentes de ácaros, coleópteros, hemípteros, himenópteros, lepidópteros y thisanópteros (Leskinen *et al.*, 1984; Mancebo *et al.*, 2000; Alcalde y Del Pozo, 2007; Inclán *et al.*, 2007).

Los extractos metanólicos de corteza y madera son los que muestran actividad insecticida (Ocampo, 1995; Mancebo *et al.*, 2000). A nivel industrial, la pasta de madera se usa en la fabricación de papel matamoscas y de cajas antipolillas para guardar la ropa. La gran ventaja de la cuasia es que se trata de un insecticida natural no nocivo contra el medio ambiente, que además no afecta a insectos no molestos al ser humano como las abejas o las mariquitas (Ocampo, 1995). En Argentina, la decocción de la madera y corteza se utiliza para eliminar los piojos del cuero cabelludo (Ninci, 1991). El vinagre o la tintura de cuasia se usa en la prevención y tratamiento de la pediculosis, ya que actúa como un potente inhibidor de la formación de quitina que adhiere las liendres de los piojos al cabello (Jensen, 1978; Alcalde y Del Pozo, 2007).

Es probable que esta actividad biológica insecticida de la cuasia surja como un proceso de autodefensa químico, ya que su madera no es atacada por insectos. Sea como fuere, su enorme potencial a tal fin explica el porqué esta especie fue uno de los principales insecticidas de origen botánico utilizados antes de que los insecticidas sintéticos se desarrollaran (Metcalf *et al.*, 1951).

No se entrará en más detalle en este subcapítulo, dado que el objetivo fundamental del trabajo es documentar las propiedades etnofarmacológicas de *Quassia amara*. En todo caso, resulta imprescindible señalar aquí los magníficos trabajos realizados en el Centro Agronómico Tropical de Investigación y Enseñanza (CATIE) de Costa Rica sobre el potencial insecticida de esta especie, gran parte de cuyos resultados pueden encontrarse en Ocampo (1995).

FITOQUÍMICA

Las especies de la familia Simaroubaceae contienen principios amargos conocidos como quasinoides, decanotriterpenos degradados muy oxigenados, derivados del precursor triterpénico eufol, con diversas actividades biológicas, exclusivos de esta familia y por lo tanto marcadores taxonómicos excepcionales (Clark, 1938; Dreyer, 1983; Bhatnagar *et al.*, 1987; Simão *et al.*, 1991; Fernando *et al.*, 1995; Curcino Vieira y Braz-Felho, 2006). Éstos poseen distintos tipos de esqueletos

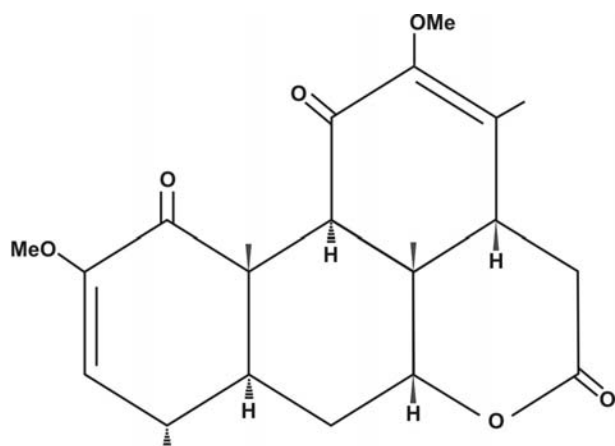
químicos, categorizados en 5 grupos (C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₂, C₂₅) (Guo *et al.*, 2005), aunque los más comunes derivan del picrasano (Marcos *et al.*, 2007). Son generalmente δ -lactonas, muy oxigenadas, tetra o pentacíclicas con muchos centros estereogénicos.

En las Simaroubaceae se han descrito hasta el momento más de 150 quasinoides diferentes (Polonsky, 1986; Simão *et al.*, 1991; Guo *et al.*, 2005), y los precursores biosintéticos son similares a los de los limonoides (Silva *et al.*, 1987), es decir Δ^7 -eufol o su epímero C20 Δ^7 -tirucallol: tras una serie de reacciones, mediante la división de las cadenas C13 y C17, conducen a la formación de quasinoides C₂₀ (Bhatnagar *et al.*, 1987), los cuales a su vez pueden clasificarse en tetracíclicos (sin oxigenación en C20) o pentacíclicos (con oxigenación en C20 y la formación de un anillo adicional) (Guo *et al.*, 2005). Todos los quasinoides son biosintetizados a través de la vía biogenética de los triterpenoides (Polonsky, 1973), similar a la de los limonoides. Un estudio detallado sobre la biosíntesis de los quasinoides se encuentra en Guo *et al.*, 2005.

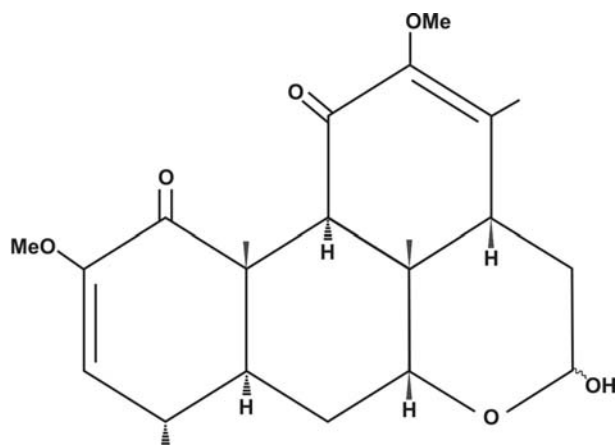
Partes leñosas

En *Quassia amara* se han aislado e identificado un número importante de quasinoides en su madera y corteza, algunos de ellos glicosilados: quasina, 1- α -O-metilquasina, 1-dihidro- α -hidroxiquasina, 18-hidroxiquasina, 14,15-dehidroquasina, 11-dihidro-12-norneoquasina, neoquasina, 16- α -O-metilneoquasina, quasialactol, nigakilactona A, 11- α -O-(β -D-glucopiranosil)-16- α -O-metilneoquasina, paraína, 1-hidroxi-12- α -hidroxiparaína, 12- α -hidroxi-13,18-dehidroparaína, 12-dihidro- α -hidroxiparaína, 11- α -acetilparaína e isoparaína (Clark, 1937a, 1937b, 1942; Casinovi *et al.*, 1966; Robins y Rhodes, 1984; Robins *et al.*, 1984; Grandolini *et al.*, 1987; Silva *et al.*, 1987; Simão *et al.*, 1991; Barbetti *et al.*, 1993; Ocampo, 1995; Dou *et al.*, 1996; Toma *et al.*, 2003; Díaz Rojas *et al.*, 2004; Guo *et al.*, 2005). *Grosso modo*, los tipos estructurales de los quasinoides de *Quassia amara* derivan de quasina, neoquasina y paraína, mientras que los de *Quassia africana* lo hacen de nigakilactona B, neoquasina, picrasina B y simalikalactona C; los de *Q. multiflora* de chaparrinona; y finalmente los de *Q. indica* lo hacen de cedronina, quasina y samaderina (Tresca *et al.*, 1971; Carter *et al.*, 1993; Koike y Ohmoto, 1993, 1994; Apers *et al.*, 2002).

El quasinoide mayoritario (60%) en la madera y corteza de *Quassia amara* es la quasina (Holman, 1940; Valenta, 1971; Robins *et al.*, 1984), principio amargo que representa el 0.1% en peso seco (Barbetti *et al.*, 1993). La quasina (C₂₀) fue el primer quasinoide que se identificó, precisamente en *Quassia amara*, de ahí que el término genérico 'quasinoide' derive de ella (Guo *et al.*, 2005; Curcino Vieira y Braz-Felho, 2006). La quasina fue aislada por primera vez por Clark (1937a), aunque su estructura fue elucidada posteriormente (Valenta *et al.*, 1961). En *Quassia amara* la concentración de quasina en su corteza y madera es de las más altas dentro de la familia Simaroubaceae (Polonsky, 1973, 1986; Robins *et al.*, 1984).



Quasina



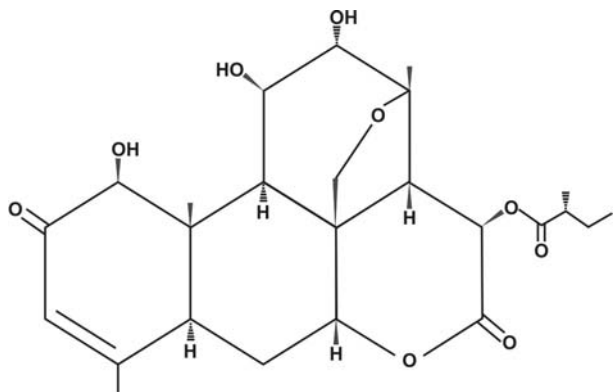
Neoquasina

La concentración en quasinoideos en la corteza y la madera de *Quassia amara* depende de la exposición de la planta al sol así como de la edad. El contenido en quasina es mayor en ejemplares procedentes de bosques lluviosos o situados en condiciones de sombra, e igualmente es más elevada cuanto mayor es el diámetro (edad) de las ramas; en cambio, la proporción de neoquasina, el segundo quasinoide más abundante en *Quassia amara*, parece ser más alta en ejemplares expuestos al sol, aumentando igualmente con la edad (Villalobos, 1996; Villalobos *et al.*, 1999; Díaz Rojas *et al.*, 2004).

La corteza y la madera de *Quassia amara* también contienen otros principios amargos no quasinoideos, se trata de alcaloides indólicos derivados de β -carbolina y cantina: 1-vinil-4,8-dimetoxi- β -carbolina, 1-metoxycarbonil- β -carbolina y 3-metilcantina-2,6-diona (Barbetti *et al.*, 1987); 4-metoxi-5-hidroxicantina-6-ona (Grandolini *et al.*, 1987); 4-metoxi-5-hidroxicantina-6-ona-3-,N-óxido, 3-metil-4-metoxi-5-hidroxicantina-2,6-diona además de 3-metilcantina-5,6-diona (Barbetti *et al.*, 1990); y finalmente, 2-metoxycantina-6-ona (Njar *et al.*, 1993); así como esteroides (campesterol, estigmasterol, β -sitosterol), aminoácidos y sales minerales entre otros (Duke, 1985; Grieve, 1988; Germónsén-Robineau, 1998; Toma *et al.*, 2003).

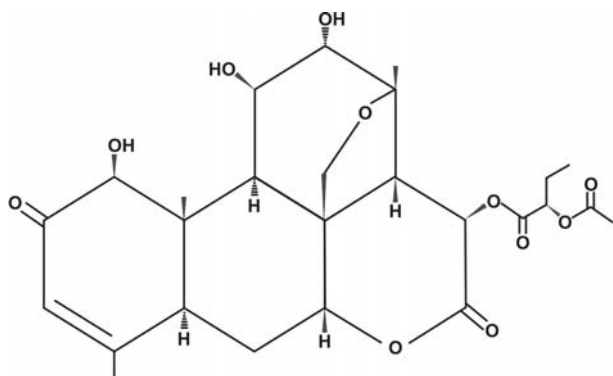
Partes no leñosas

En los frutos, flores y hojas de *Quassia amara* se ha aislado e identificado también el quasinoide quasina (Holman, 1940; Valenta, 1971; Robins *et al.*, 1984; Díaz Rojas *et al.*, 2004); mientras que sólo de la savia y hojas de se han aislado otros dos quasinoideos más ausentes en la corteza y madera: simalikalactona D y quasimarina (Kupchan y Steelman, 1976; Bertani *et al.*, 2006).



Simalikalactona D

Es probable que algunas enzimas implicadas en la biosíntesis de los terpenos tengan un origen cloroplástico (Rogers *et al.*, 1968; Buggy *et al.*, 1974), por lo que algunos triterpenos podrían sintetizarse en los cloroplastos y luego ser transportados a otras partes de la planta. En el caso de quasimarina y simalikalactona D citadas, pueden representar precisamente unas formas de quasinoídes especialmente modificados para el transporte (Robins *et al.*, 1984), de ahí su presencia en las partes verdes y no en las leñosas.



Quasimarina

En las hojas, la acumulación de quasina es mayor en las jóvenes que en las de mayor edad; y es más alta también en el nervio central y en los peciolo maduros que en las lamellas (Robins *et al.*, 1984).

Quimiosistemática y Filogenia

Los quasinoídes de *Quassia amara*, así como los de otras especies del mismo género (*Q. africana*, *Q. indica*, *Q. multiflora*), son básicamente del tipo estructural Q2 según la terminología de Simão *et al.* (1991). De acuerdo a estos autores, el valor de EA₀, índice que mide el carácter evolutivo de dichos metabolitos, es de -0.25 en *Quassia amara*, -0.30 en *Q. indica*, y de -0.38 en *Q. africana*. Según ello, la posición evolutiva del género *Quassia*, dentro de la tribu Simaroubeae y de la subtribu Simaroubinae a las que pertenece (Nooteboom, 1962), estaría relativamente baja, apenas cercana a otros géneros de la misma tribu pero de subtribus diferentes (*Pierreodendron*, subtribu Manniinae, África suroccidental; *Eurycoma*, subtribu Eurycominae, Suroeste asiático) (Simão *et al.*, 1991).

Dentro de la subtribu Simaroubinae, otros géneros tales como *Samadera* o *Simaba* acumulan compuestos más elaborados de los tipos Q4 y Q5, por lo que tienen valores de EA₀ positivos y por tanto un carácter evolutivo elevado; lo mismo que algunas especies de los géneros *Hannoa*, *Odyndyea*, *Simarouba* y *Simaba*, que si bien sólo acumulan quasinoídes de los tipos Q1 y Q2, en cambio su composición en cantinonas y β -carbolinas es compleja, de ahí su elevada posición en la filogenia de la subtribu (Simão *et al.*, 1991).

Podría afirmarse que el género cosmopolita *Quassia* es uno de los que demuestra mayor especialización química, dentro de Simaroubaceae, en la acumulación de quasinoídes (Simão *et al.*, 1991).

No obstante, trabajos posteriores (Koike y Ohmoto, 1993, 1994) han demostrado que *Quassia indica* acumula quasinoídes tipo Q2 derivados de la quasina (indoquasinas C₁₉) y samaderina E, pero también de los tipos Q1 (soulameólido) y Q4 (cedronina; samaderinas B, C y D; dihidrosamaderina B), por lo que el estatus evolutivo del género *Quassia* debería revisarse de acuerdo a tales datos. En cualquier caso, la presencia de cantinonas y β -carbolinas sugiere que la familia Simaroubaceae derivaría de algún grupo de proto-rutáceas; y que la tendencia evolutiva hacia la sustitución de estos alcaloides por limonoides en Rutaceae es paralela a su sustitución por quasinoídes en Simaroubaceae; a la vez que la especialización en la estructura de los quasinoídes parece ir ligada a un proceso de radiación espacial oeste-este del linaje de las simaroubáceas (Silva *et al.*, 1987; Simão *et al.*, 1991).

FARMACOLOGÍA Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD BIOLÓGICA

A las especies de Simaroubaceae se les atribuyen propiedades antitumorales, antituberculosis, antiulcerosas, antivirales, antileucémicas, antimaláricas, fungicidas, herbicidas, insecticidas, e inhibidoras de la activación del virus de Epstein-Barr, debidas a los quasinoídes (Polonsky, 1973, 1985, 1986; Polonsky *et al.*, 1980; Hartwell, 1982; Evans y Raj, 1991; Hoffmann *et al.*, 1992; Van Dang *et al.*, 1994; Rahman *et al.*, 1997, 1999; Okano *et al.*, 1995, 2003; Kubota *et al.*, 1997; Dayan *et al.*, 1999; Tamura *et al.*, 2002; Toma *et al.*, 2002, 2003; Murakami *et al.*, 2004; Guo *et al.*, 2005; Curcino Vieira y Braz-Felho, 2006).

Actividad medicinal

En *Quassia amara* se han documentado los quasinoídes quasimarina, con actividad antileucémica y antitumoral demostrada (Kupchan y Streelman, 1976; Díaz Rojas *et al.*, 2004), y simalikalactona D, activa contra el virus oncogénico del Sarcoma de Rous (Pierré *et al.*, 1980). Algunos de estos terpenoides, e.g. bruceantina y bruceantinósido-A y B de *Brucea antidysenterica* (Kupchan *et al.*, 1973, 1975; Okano *et al.*, 1981; Cuendet y Pezzuto, 2004); bruceósido-A y B y yadanziosido P de *B. javanica* (Lee *et al.*, 1979; Phillipson y Darwish, 1981; Sakaki *et al.*, 1986); o 15-desacetilundulato de *Hannoa klaineana* y *H. chlorantha* (Lumonadio *et al.*, 1991; François *et al.*, 1998), son utilizados en el tratamiento contra el cáncer y la leucemia. Los quasinoídes con mayor potencial antitumoral son ailanthinona, bruceantina, bruceantínol, glaucarubinona, shinjulactona C y simalikalactona D (Tamura *et al.*, 2002; Cuendet y Pezzuto, 2004; Guo *et al.*, 2005).

En el caso del 15-desacetilundulato, la presencia en el anillo A de una mitad $\Delta^{3(4)}$ -oxo, grupos hidroxilo libres en C1, C11 y C12, y una cadena éster en C6, parecen ser las razones de su actividad antitumoral (Lumonadio *et al.*, 1991); en concordancia con la relación estructura-actividad anticancerígena de otros quasinoídes como bruceantina (Liao *et al.*, 1976), bruceína C y bruceantínol (Polonsky *et al.*, 1980), o brusatol (Guo *et al.*, 2005). En general, la actividad antineoplásica de los quasinoídes requiere una insaturación parcial (α,β -ketona) y un grupo α -hidroxilo cercano al carbonilo en el anillo A para inhibir la síntesis de proteínas mediante la inhibición de la actividad de la

enzima peptidil-transferasa ribosómica que se encarga de elongar la cadena proteica, una función éster en C6 o C15, dos grupos hidroxilos libres y un puente oximetileno entre C8 y C11 o C13 en el anillo C (Kupchan *et al.*, 1976; Liao *et al.*, 1976; Fresno *et al.*, 1978; Wall y Wani, 1978; Polonsky *et al.*, 1980; Liou *et al.*, 1982; Bhatnagar *et al.*, 1987; Pettit *et al.*, 1988; Van Dang *et al.*, 1994; Morré *et al.*, 1998a; Guo *et al.*, 2005; Curcino Vieira y Braz-Felho, 2006). Según Fukamiya *et al.* (2005), la naturaleza de la cadena en C15 es muy importante en las propiedades antileucémicas y antimaláricas de los quasinoídes, así como en su habilidad para inducir diferenciación celular.

En algunos quasinoídes, como bruceantina o bruceantínol, su marcada actividad antitumoral parece atribuirse a la gran lipofilicidad de sus cadenas laterales, lo cual puede ser un requisito imprescindible para su transporte a través de las membranas celulares (Polonsky *et al.*, 1980; Fukamiya *et al.*, 2005); ya que estudios sobre actividad biológica, de metabolitos secundarios como éstos (Cassady y Suffness, 1980), muestran que ésta suele estar en función de su hidrofobicidad, es decir de la tendencia a ser repelidos por el agua y disolverse en solventes no polares (lipofilicidad).

De hecho, algunos quasinoídes biológicamente inactivos han sido modificados químicamente, bien por esterificación (Spohn *et al.*, 1987) bien mediante la conversión de los glicósidos en sus correspondientes agliconas (Okano y Lee, 1981), para activar su capacidad antitumoral (Van Dang *et al.*, 1994; Curcino Vieira y Braz-Felho, 2006). En el caso de simalikalactona D, presente en *Quassia amara*, su puente epoximetano entre C8 y C13 parece ser el responsable de su citotoxicidad y su selectiva actividad antitumoral (Guo *et al.*, 2005). Aunque pueda atribuirse la actividad antitumoral de los quasinoídes a su capacidad de inhibir la síntesis proteica, estos compuestos, sin embargo, también ejercen cierto efecto en la apoptosis y diferenciación celular (Fukamiya *et al.*, 2005).

Algunos quasinoídes, como los derivados de glaucarubolono aislados en otros géneros de la familia Simaroubaceae (Silva *et al.*, 1987; Chaudhuri y Kubo, 1992; Grieco *et al.*, 1999; Kanchanapoom *et al.*, 2001; Joshi *et al.*, 2003); o simalikalactona D, identificada en *Quassia amara* y *Q. africana* (Kupchan y Steelman, 1976; Apers *et al.*, 2002; Díaz Rojas *et al.*, 2004; Bertani *et al.*, 2006), han demostrado actividad inhibitoria contra el VIH

(Morré *et al.*, 1998b; Paulik *et al.*, 1999). El quasinoide más potente *in vitro* frente al sida es, por el momento, shinjulactona C con un índice terapéutico superior a 25 (Okano *et al.*, 1996).

Las propiedades antimaláricas de *Quassia amara* parecen residir en la simalikalactona D, la cual ha mostrado actividad biológica, tanto *in vivo* como *in vitro*, frente a *Plasmodium yoelii* y *P. falciparum* (Bertani *et al.*, 2005, 2006, 2007). Previamente, Ajaiyeoba *et al.* (1999) habían documentado que el extracto hexánico de hojas de cuasia era activo frente a *Plasmodium berghei* *in vivo*, pero no llegaron a aislar el principio activo. Dicho quasinoide también ha sido aislado en *Quassia africana* y otros géneros de Simaroubaceae (Tresca *et al.*, 1971; Apers *et al.*, 2002); siendo, junto a bruceantina, los más potentes antimaláricos (O'Neill *et al.*, 1986; Phillipson y O'Neill, 1986; Guo *et al.*, 2005). Cedronina, quasinoide identificado en *Quassia indica* (Koike y Ohmoto, 1994), es igualmente efectiva frente a la malaria (Moretti *et al.*, 1994). En cambio, la quasina, el quasinoide más abundante en la madera y corteza de *Quassia amara* y uno de los principios más amargos conocidos, es prácticamente inactivo frente a *Plasmodium falciparum* (Lang'at-Thoruwa *et al.*, 2003), aunque produce aumento de la secreción de las glándulas salivares, activa el tránsito intestinal y la excitación de los músculos de los aparatos digestivo, uropoyético y biliar (García, 1992; Badilla *et al.*, 1998).

El consumo de decocciones de hojas de cuasia no resulta tóxico, por lo que puede utilizado como un remedio natural antimalárico (Bertani *et al.*, 2005). En este sentido, el trabajo de Bertani *et al.* (2007) indica que la actividad antimalárica del té de hojas de *Quassia amara* es más elevada cuando se elabora con hojas juveniles frescas (con una concentración de simalikalactona D: 4.63 µg/ml), siendo muy baja si se hace con hojas maduras previamente desecadas (concentración simalikalactona D: 2.10⁻³ µg/ml).

El mecanismo de acción de los quasinoideos frente a la malaria implica la inhibición de la síntesis de proteínas (Kirby *et al.*, 1989); aunque es diferente del de su actividad citotóxica, toda vez que algunos de ellos han mostrado una gran selectividad frente a *Plasmodium falciparum* que contra células KB (carcinoma nasofaríngeo humano) (Anderson *et al.*, 1991; Wright *et al.*, 1993; Guo *et al.*, 2005). Todos los quasinoideos parecen inhibir más rápidamente la síntesis proteica que la del ácido nucleico, en eritrocitos humanos infectados con *Plasmodium*

falciparum (Guo *et al.*, 2005). De hecho, en el caso del parásito que produce la malaria, como en cualquier otro modelo eucariota, los quasinoideos actúan como potentes y rápidos inhibidores de la síntesis proteica, en mayor medida debido a su acción sobre los ribosomas que sobre el metabolismo del ácido nucleico (Kirby *et al.*, 1989; Fukamiya *et al.*, 2005). La cloroquina, uno de los medicamentos más utilizados contra la malaria, no ejerce acción alguna sobre la síntesis de proteínas, de ahí que *Plasmodium falciparum* sea resistente a ella pero no a los quasinoideos (Guo *et al.*, 2005).

Toma y colaboradores (2003) han demostrado la actividad sedativa y antiedematogénica de extractos no polares (hexánicos) de la corteza de cuasia administrados intraperitonealmente; aunque no se ha determinado el compuesto responsable de tales actividades, sugieren que dicha respuesta farmacológica puede estar relacionada con aspectos sedativos y de relajación muscular, e incluso con mecanismos psicomiméticos. Estos datos permitirían corroborar el uso tradicional de la decocción de corteza, madera o tallo de cuasia en los tratamientos contra el insomnio y la anorexia; e incluso como antiofídica, ya que muchos compuestos bioactivos utilizados como alexitéricos pueden no neutralizar el veneno por sí solos, pero sí actuar como analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos o sedativos (Coe y Anderson, 2005). En el caso de *Quassia amara*, las propiedades antiofídicas pueden deberse tanto a los quasinoideos como los esteroides estigmasterol y β-sitosterol (Coe y Anderson, 2005).

A parte de los quasinoideos, algunos alcaloides de Simaroubaceae, cantina y sus derivados, han demostrado citotoxicidad y actividad inhibitoria del virus de Epstein-Barr (Fukamiya *et al.*, 1986, 1987; Murakami *et al.*, 2004), por lo que el potencial farmacológico de las especies de esta familia no se restringe a los quasinoideos.

Otras actividades

En cuanto a las propiedades insecticidas de los extractos metanólicos obtenidos, tanto en madera, corteza como hojas de *Quassia amara*, Mancebo *et al.* (2000) señalan que la mayor concentración de quasina en la corteza y la madera podría explicar que fuera éste el compuesto más activo en la defensa frente a los insectos y básicamente su única funcionalidad, ya que la quasina resulta prácticamente inactiva como antitumoral, antimalárica o herbicida (Dayan *et al.*, 1999; Lang'at-

Thoruwa *et al.*, 2003; Guo *et al.*, 2005; Fukamiya *et al.*, 2005; Bertani *et al.*, 2006; Curcino Vieira y Braz-Felho, 2006). En cambio, en la savia y hojas, donde se han aislado quasimarina y simalikalactona D, se encontrarían los principios activos frente al cáncer, la malaria, el sida o la leucemia, sin que actualmente estemos en disposición de explicar su función en la planta.

Quassia amara también resulta eficaz en el control de roedores, habiéndose demostrado, en ensayos de laboratorio, la capacidad de extractos de su madera y corteza para promover hepatocarcinogénesis (Woo *et al.*, 2007), o la inhibición de la esteroidogénesis en las células de Leydig situadas en los testículos encargadas de la producción de testosterona (Njar *et al.*, 1995). La aplicación de extractos metanólicos (cuyo principio activo es quasina) produce una reducción significativa en el peso de los testículos, epidídimo y vesícula seminal, y un incremento de la glándula pituitaria anterior en ratas macho; lo que conlleva una disminución de la cantidad de esperma epididimal, de los niveles séricos de testosterona, de lutropina u hormona luteinizante-LH y de la hormona estimulante del folículo-FSH (glicoproteínas que regulan la ovulación en hembras y la secreción de testosterona en machos) (Raji y Bolarinwa, 1997). Los mismos efectos produce la aplicación de extractos clorofórmicos de madera y corteza de *Quassia amara* en el sistema reproductivo de ratas macho albinas, salvo que el tamaño de la vesícula seminal y la próstata parece no ser afectado (Parveen *et al.*, 2003).

Finalmente, señalar que los quasinoideos también han demostrado tener potencial herbicida en base a sus actividades fitotóxicas y alelopáticas (Heisey, 1990; Lin *et al.*, 1995; Dayan *et al.*, 1999). Aunque la información disponible a tal respecto es aún escasa, se ha propuesto que la existencia del puente oximetileno C8-C11 está relacionada con estas actividades, al provocar una conformación tridimensional del metabolito que genera un nuevo centro reactivo en torno a él: en ausencia del 'anillo' oximetileno la configuración espacial de los quasinoideos es más plana y su actividad fitotóxica se reduce sensiblemente (Dayan *et al.*, 1999).

CONCLUSIONES

Quassia amara (Simaroubaceae) es una especie cuya composición fitoquímica, fundamentalmente su contenido en quasinoideos, la dota de un especial

protagonismo en la medicina natural de América Tropical gracias a su actividad biológica insecticida, fungicida, herbicida, antimalárica, antileucémica y antitumoral, entre otras (Guo *et al.*, 2005). La posibilidad de su manejo y cultivo sostenible, por parte de comunidades indígenas, abre la posibilidad de explotación de recursos naturales en los bosques tropicales. Su carácter no nocivo frente al medio ambiente ha facilitado su uso como insecticida natural en muchos países europeos donde se comercializa. Los quasinoideos, metabolitos secundarios exclusivos de la familia Simaroubaceae, tienen actividades biológicas muy versátiles cuyo amplio espectro depende de la relación estructura-actividad.

Desde un punto de vista farmacológico ha quedado demostrado su potencial medicinal frente a diversas líneas celulares cancerígenas y especies de *Plasmodium* transmisoras de la malaria, así como su capacidad inhibitoria del VIH. Los estudios etnofarmacológicos en *Quassia amara* y por extensión en Simaroubaceae, abren perspectivas en el diseño de drogas con las que combatir la malaria, especialmente en aquellos países donde esta enfermedad es endémica y la medicina natural ha sido empleada tradicionalmente. En este sentido, los quasinoideos constituyen metabolitos secundarios, de naturaleza triterpénica, hábiles para el desarrollo de tales drogas o de preparados terapéuticos multidrogas, o de otras con actividad antitumoral o antileucémica no menos importantes (Phillipson y O'Neill, 1986; Cuendet y Pezzuto, 2004; Murakami *et al.*, 2004; Guo *et al.*, 2005; Wright, 2005).

REFERENCIAS

- Ajaiyeoba E.O., Abalogu U.I., Krebs H.C., Oduola A.M.J. 1999. In vivo antimalarial activities of *Quassia amara* and *Quassia undulata* plant extracts in mice. J. Ethnopharm. 67: 321-325.
- Alcalde M.T., Del Pozo A. 2007. Vinagre de quassia como tratamiento cosmético natural contra los piojos. Offarm 26 (3): 132-133.
- Anderson M.M., O'Neill M.J., Phillipson J.D., Warhurst D.C. 1991. In vitro cytotoxicity of a series of quassinoids from *Brucea javanica* fruits against KB Cells. Planta Med. 57: 62-64.
- Apers S., Cimanga K., Vanden Berghe D., Van Meenen E., Longanga A.O., Foriers A., Vlietinck A., Pieters L. 2002. Antiviral activity of simalikalactone D, a quassinoid from *Quassia africana*. Planta Med. 68: 20-24.

- Badilla B., Miranda T., Mora G., Vargas K. 1998. Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara* (Simarubaceae). *Rev. Biol. Trop.* 46 (2): 203-210.
- Barbetti P., Grandolini G., Fardella G., Chiappini I. 1987. Indole alkaloids from *Quassia amara*. *Planta Med.* 53 (3): 289-290.
- Barbetti P., Grandolini G., Fardella G., Chiappini I. 1993. Quassinoids from *Quassia amara*. *Phytochemistry* 32 (4): 1007-1013.
- Barbetti P., Grandolini G., Fardella G., Chiappini I., Mastalia A. 1990. New canthin-6-one alkaloids from *Quassia amara*. *Planta Med.* 56 (2): 216-217.
- Bertani S., Bourdy G., Landau I., Robinson J.C., Esterre P., Deharo E. 2005. Evaluation of French Guiana traditional antimalarial remedies. *J. Ethnopharm.* 98: 45-54.
- Bertani S., Houël E., Bourdy G., Stien D., Jullian V., Landau I., Deharo E. 2007. *Quassia amara* L. (Simaroubaceae) leaf tea: Effect of the growing stage and desiccation status on the antimalarial activity of a traditional preparation. *J. Ethnopharm.* 111: 40-42.
- Bertani S., Houël E., Stien D., Chevolot L., Jullian V., Garavito G., Bourdy G., Deharo E. 2006. Simalikalactone D is responsible for the antimalarial properties of an amazonian traditional remedy use made with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *J. Ethnopharm.* 108: 155-157.
- Bhatnagar S.C., Caruso A.J., Polonsky J. 1987. Biologically active quassinoids: synthetic methodology for the conversion of chaparrin into glaucarubolone esters and quassinoids analogs. *Tetrahedron* 43 (15): 3471-3480.
- Brown N.R. 1995. The autoecology and agroforestry potential of the bitterwood tree *Quassia amara* L. ex Blom (Simaroubaceae). Thesis Ph.D., Cornell University, EE.UU., 250 p.
- Buggy M.J., Britton G., Goodwin T.W. 1974. Terpenoid biosynthesis by chloroplasts isolated in organic solvents. *Phytochemistry* 13 (1): 125-129.
- Busbey R.L. 1939. A bibliography of quassia. United States Department of Agriculture, Bureau of Entomology and Plant Quarantine, Filadelfia, EE.UU., 56 p.
- Carter C.A.G., Tinto W.F., Reynolds W.F., McLean S. 1993. Quassinoids from *Quassia multiflora*: Structural assignments by 2D NMR spectroscopy. *J. Nat. Prod.* 56 (1): 130-133.
- Casinovi C.G., Ceccherelli P., Grandolini G. 1966. A new amarid 18-oxyquaxine, isolated from *Quassia amara*. *Ann. Ist. Super. Sanita* 2: 414-416.
- Cassady J.M., Suffness M. 1980. Terpenoids antitumor agents, pp. 247-254. In Cassady J.M., Dourous J.D. (Eds.): *Anticancer agents based on natural products models*. Academic Press, Nueva York, EE.UU.
- Chaudhuri S.K., Kubo I. 1992. Two quassinoids glucosides from *Castela tortuosa*. *Phytochemistry* 31: 3961-3964.
- Clark E.P. 1937a. Quassin. I. The preparation and purification of quassin and neoquassin, with information concerning their molecular formulas. *J. Amer. Chem. Soc.* 59: 927-931.
- Clark E.P. 1937b. Quassin. II. Neoquassin. *J. Amer. Chem. Soc.* 59: 2511-2514.
- Clark E.P. 1938. Quassin. III. Picrasmin. *J. Amer. Chem. Soc.* 60: 1146-1148.
- Clark E.P. 1942. Quassin. IV. A minor constituent of Jamaica *Quassia* wood. *J. Amer. Chem. Soc.* 64: 2883-2884.
- Coe F.G., Anderson G.J. 1996a. Ethnobotany of the Garifuna of Eastern Nicaragua. *Econ. Bot.* 50 (1): 71-107.
- Coe F.G., Anderson G.J. 1996b. Screening of medicinal plants used by the Garifuna of Eastern Nicaragua for bioactive compounds. *J. Ethnopharm.* 53: 29-50.
- Coe F.G., Anderson G.J. 1997. Ethnobotany of the Miskitu of Eastern Nicaragua. *J. Ethnopharm.* 17 (2): 171-214.
- Coe F.G., Anderson G.J. 1999. Ethnobotany of the Sumu (Ulwa) of Souteastern Nicaragua and comparisons with Miskitu plant lore. *Econ. Bot.* 53 (4): 363-386.
- Coe F.G., Anderson G.J. 2005. Snakebite ethnopharmacopoeia of eastern Nicaragua. *J. Ethnopharm.* 96: 303-323.
- Corrêa M.P. 1984. *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*, vol. 5. Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, Brasília, Brasil, p. 556.
- Cuendet M., Pezzuto J.M. 2004. Antitumor activity of bruceantin: An old drug with new promise. *J. Nat. Prod.* 67 (2): 269-272.
- Curcino Vieira I.J., Braz-Felho R. 2006. Quassinoids: structural diversity, biological activity and synthetic studies. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 33 (13): 433-492.
- Dayan F.E., Watson S.B., Galindo J.C.G., Hernández A., Dou J., McChesney J.D., Duke S.O. 1999. Phytotoxicity of quassinoids: Physiological responses and structural requirements. *Pestic. Biochem. Physiol.* 65: 15-24.
- Díaz Rojas R., Cició F., Ocampo R.A. 2004. Domesticación de recursos naturales nativos en condiciones agroecológicas en el trópico húmedo en el Caribe de Costa Rica, pp. 191-211. In Canuto J.C., Costabeber J.A. (Coords.): *Agroecología. Conquistando a soberanía alimentar*. Embrapa Clima Temperado, Pelotas, Brasil.
- Dou J., McChesney J.D., Sindelar R.D., Goins D.K., Khan I.A., Walker L.A. 1996. A new quassinoid from crude quassin extract of *Quassia amara*. *Int. J. Pharmacog.* 34 (5): 349-354.
- Dreyer D.L. 1983. Limonoids of the Rutaceae, pp. 215-245. In Waterman P., Grundon M. (Eds.): *Chemistry*

- and chemical taxonomy of the Rutales. Academic Press, Londres, Inglaterra.
- Duke J.A. 1985. Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press Inc., Boca Ratón, Florida, EE.UU., 677 p.
- Evans D.A., Raj R.K. 1991. Larvicidal efficacy of *Quassia* against *Culex quinquefasciatus*. Indian J. Med. Res. 93: 324-327.
- Fernando E.S., Gadek P.A., Quinn C.J. 1995. Simaroubaceae, an artificial construct: evidence from rbcL sequence variation. Am. J. Bot. 82 (1): 92-103.
- François G., Diakanamwa C., Timperman G., Bringmann G., Steenackers T., Atassi G., Van Looveren M., Holenz J., Tassin P.J., Assi L.A., Vanhaelen-Fastré R., Vanhaelen M. 1998. Antimalarial and cytotoxic potential of four quassinoids from *Hannoa chlorantha* and *Hannoa klaineana*, and their structure-activity relationships. Int. J. Parasitol. 28: 635-640.
- Fresno M., González A., Vázquez D., Jiménez, A. 1978. Bruceantin, a novel inhibitor of peptide formation. Biochim. Biophys. Acta 518: 104-112.
- Fukamiya N., Lee K.H., Muhammad I., Murakami C., Okano M., Harvey I., Pelletier J. 2005. Structure-activity relationships of quassinoids for eukaryotic protein synthesis. Cancer Lett. 220: 37-48.
- Fukamiya N., Okano M., Aratani T., McPhail A.T., Ju-ichi M., Lee K.H. 1986. Antitumor agents, 79. Cytotoxic antileukemic alkaloids from *Brucea antidysenterica*. J. Nat. Prod. 49 (3): 428-434.
- Fukamiya N., Okano M., Aratani T., Negoro K., Lin Y.M., Lee K.H. 1987. Antitumor agents: LXXXVII. Cytotoxic antileukemic canthin-6-one alkaloids from *Brucea antidysenterica* and the structure activity relationships of their related derivatives. Planta Med. 53: 140-142.
- García H. 1992. Flora medicinal de Colombia. Botánica Médica II. Ed. Tercer Mundo, Bogotá, Colombia, pp. 43-47.
- Gentry A.H. 1993. A field guide to the families and genera of woody plants of northwest South America (Colombia, Ecuador, Perú). Conservation International, Washington, EE.UU., pp. 783-786.
- Germonsén-Robineau L. 1998. Investigación científica y uso popular de plantas medicinales en el Caribe. Farmacopea Caribeña. Ed. Enda-Caribe, Santo Domingo, República Dominicana, pp. 1-9.
- Girón L.M., Freire V., Alonzo A., Cáceres A. 1991. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. J. Ethnopharm. 34 (2/3): 173-187.
- Grandolini G., Casinovi C.G., Barbetti P., Fardella G. 1987. A new neoquassin derivative from *Quassia amara*. Phytochemistry 26 (11): 3085-3087.
- Grenand P., Moretti C., Jacquemin H., Prévost M.F. 2004. Pharmacopées traditionnelles en Guyane. Créoles, Wayãpi, Palikur. IRD Editions, París, Francia, p. 624.
- Grieco P.A., Haddad J., Piñeiro-Núñez M.M., Huffman J.C. 1999. Quassinoids from the twigs and thorns of *Castela polyandra*. Phytochemistry 50: 637-645.
- Grieve M. 1988. A modern herbal. Penguin Group, Londres, 912 p.
- Guo Z., Vangapandu S., Sindelar R.W., Walker L.A., Sindelar R.D. 2005. Biologically active quassinoids and their chemistry: potential leads for drug design. Curr. Med. Chem. 12: 173-190.
- Hartwell J.L. 1982. Plants used against cancer. Quaterman Pub. Inc., Lawrence, Massachusetts, EE.UU., p. 572.
- Heisey R. 1990. Allelopathic and herbicidal effects of extracts from tree of heaven *Ailanthus altissima* (Simaroubaceae). Am. J. Bot. 77 (5): 662-670.
- Hoffmann J.J., Jolad S.D., Hutter L.K., McLaughlin S.F., Savage S.D., Cunningham S., Genet J.L., Ramsey G.R. 1992. Glaucaubolone glucoside, a potential fungicidal agent for the control of grape downy mildew. J. Agric. Food Chem. 40: 1056-1057.
- Holdridge L.R., Poveda L.J. 1975. Árboles de Costa Rica. I. Palmas, otras monocotiledóneas arbóreas y árboles con hojas compuestas o lobuladas. Centro Científico Tropical, San José, Costa Rica, pp. 432-439.
- Holman H.J. 1940. A survey of insecticide materials of vegetable origin. Imperial Institute, Londres, Gran Bretaña, pp. 133-153.
- Inclán D.J., Alvarado E., Williams R.N. 2007. Evaluación de cuatro insecticidas naturales para el control de tecla, *Strymon megarus* (Godart) (Lepidoptera: Lycaenidae), en el cultivo de piña. Tierra Tropical 3 (2): 199-210.
- Jensen O. 1978. Pediculosis capitis treated with quassia tincture. Acta Dermatol. Venereol. 58: 557-559.
- Joshi B.C., Pandey A., Sharma R.P., Khare A. 2003. Quassinoids from *Ailanthus excelsa*. Phytochemistry 62: 579-584.
- Kanchanapoom T., Kasai R., Chumsri P., Yamasaki K. 2001. Quassinoids from *Eurycoma harmandiana*. Phytochemistry 57: 1205-1208.
- Kirby G.C., O'Neill M.J., Phillipson J.D., Warhurst D.C. 1989. *In vitro* studies on the mode of action of quassinoids with activity against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. Biochem. Pharmacol. 38 (24): 4367-4374.
- Koike K., Ohmoto T. 1993. Indaquassin A and B: Quassinoids from *Quassia indica*. Phytochemistry 34 (2): 505-509.
- Koike K., Ohmoto T. 1994. Quassinoids from *Quassia indica*. Phytochemistry 35 (2): 459-463.
- Kubota K., Fukamiya N., Tokuda H., Nishino H., Tagahara K., Lee K.H. 1997. Quassinoids as inhibitors of Epstein-Barr virus early antigen activation. Cancer Lett. 113: 165-168.
- Kupchan S.M., Britton R.W., Lacadie J.E., Ziegler M.F., Sigel C.W. 1975. Tumor inhibitors. 100. Isolation and structural elucidation of bruceantin and bruceantanol,

- new potent antileukemic quassinoids from *Bucea antidysenterica*. J. Org. Chem. 40 (5): 648-654.
- Kupchan S.M., Britton R.W., Ziegler M.F., Sigel C.W. 1973. Bruceantin, a new potent antileukemic simaroubolide from *Bucea antidysenterica*. J. Org. Chem. 38 (1): 178-179.
- Kupchan S.M., Lacadie J.E., Howie G.A., Sickles B.R. 1976. Structural requirements for biological activity among antileukemic glaucarubolone ester quassinoids. J. Med. Chem. 19 (9): 1130-1133.
- Kupchan S.M., Steelman D.R. 1976. Quassimarin, a new antileukemic quassinoid from *Quassia amara*. J. Org. Chem. 41 (21): 3481-3482.
- Lang'at-Thoruwa C., Kirby G.C., Phillipson J.D., Warhurst D.C., Watt R.A., Wright C.W. 2003. Enhancement of the antiplasmodial activity of quassin by transformation into a gamma-lactone. J. Nat. Prod. 11: 1486-1489.
- Lee K.H., Imakura Y., Sumida Y., Wu R.Y., Hall I.H. 1979. Antitumor agents. 33. Isolation and structural elucidation of bruceoside-A and -B, novel antileukemic quassinoid glycosides, and brucein-D and -E from *Bucea javanica*. J. Org. Chem. 44: 2180-2185.
- Leskinen V., Polonsky J., Bhatnagar S. 1984. Antifeedant activity of quassinoids. J. Chem. Ecol. 10: 1497-1507.
- Liao L.L., Kupchan S.M., Horwitz S.B. 1976. Mode of action of the antitumor compound bruceantin, an inhibitor of protein synthesis. Mol. Pharmacol. 12: 167-176.
- Lin L.J., Peiser G., Ying B.P., Mathias K., Karasina F., Wang Z., Itatani J., Green L., Hwang Y.S. 1995. Identification of plant growth inhibitory principles in *Ailanthus altissima* and *Castela tortuosa*. J. Agric. Food Chem. 43: 1708-1711.
- Ling F. 1995. Estudio ecológico de *Quassia amara* en la reserva indígena de Keköldi, Costa Rica, pp. 56-67. In Ocampo R. (Ed.): Reunión Centroamericana para evaluar el avance de la investigación sobre *Quassia amara* (insecticida natural). CATIE, Turrialba, Costa Rica.
- Liou Y.F., Hall I.H., Okano M., Lee K.H., Chaney S.G. 1982. Antitumor agents XLVIII: Structure-activity relationships of quassinoids as in vitro protein synthesis inhibitors of P-388 lymphocytic leukemia tumor cell metabolism. J. Pharm. Sci. 71: 430-435.
- Lumonadio L., Atáís G., Vanhaelen M., Vanhaelen-Fastre R. 1991. Antitumor activity of quassinoids from *Hannoa klaineana*. J. Ethnopharm. 31: 59-65.
- Mancebo F., Hilje L., Mora G.A., Salazar R. 2000. Antifeedant activity of *Quassia amara* (Simaroubaceae) extracts on *Hypsipyla grandella* (Lepidoptera: Pyralidae) larvae. Crop Prot. 19: 301-305.
- Marcos I.S., García N., Sexmero M.J., Hernández F.A., Escola M.A., Basabe P., Díez D., Urones J.G. 2007. Synthetic studies towards picrasane quassinoids. Tetrahedron 63: 2335-2350.
- Martínez N. 1992. Las plantas medicinales de México. Ed. Botas, México D.F., México, 655 p.
- Metcalf C.L., Flint W.P., Metcalf R.L. 1951. Destructive and useful insects, 3rd Edition. McGraw-Hill, Nueva York, EE.UU., 1071 p.
- Moretti C., Deharo E., Sauvain M., Jardel C., Timon David P., Gasquet M. 1994. J. Ethnopharm. 43 : 57-61.
- Morré D.J., Grieco P.A., Morré D.M. 1998a. Mode of action of the anticancer quassinoids – Inhibition of the plasma membrane NADH oxydase. Life Sci. 63: 595-604.
- Morré D.J., Zeichhardt H., Maxeiner H.G., Grünert H.P., Sawitzky D., Grieco P. 1998b. Effect of the quassinoids glaucarubolone and simalikalactone D on growth of cells permanently infected with feline and human immunodeficiency viruses and on viral infections. Life Sci. 62: 213-219.
- Morton J.F. 1981. Atlas of medicinal plants of Middle America. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, EE.UU., pp. 389-390.
- Murakami C., Fukamiya N., Tamura S., Okano M., Bastow K.F., Tokuda H., Mukainaka T., Nishino H., Lee K.H. 2004. Multidrug-resistant cancer cell susceptibility to cytotoxic quassinoids, and cancer chemopreventive effects of quassinoids and canthin alkaloids. Bioorg. Med. Chem. 12: 4963-4968.
- Ninci M.E. 1991. Prophylaxis and treatment of pediculosis with *Quassia amara*. Rev. Fac. Cienc. Med. Univ. Nac. Córdoba 49 (2): 27-31.
- Njar V.C.O., Alao T.O., Okogun J.I. 1993. 2-metoxycanthin-one. A new alkaloid from the stem wood of *Quassia amara*. Planta Med. 59 (3): 259-261.
- Njar V.C.O., Alao T.O., Okogun J.I., Raji Y., Bolarinwa A., Nduka E. 1995. Antifertility activity of *Quassia amara*: quassin inhibits the steroidogenesis in rat Leydig cells in vitro. Planta Med. 61 (2): 180-182.
- Nooteboom H.P. 1962. Generic delimitation in Simaroubaceae tribus Simaroubeae and a conspectus of the genus *Quassia* L. Blumea 11: 509-528.
- Ocampo R. (Ed.), 1995. Potencial de *Quassia amara* como insecticida natural. CATIE, Informe Técnico N° 267, Turrialba, Costa Rica, 185 p.
- Ocampo R., Díaz R. 2006. Cultivo, conservación e industrialización del hombre grande (*Quassia amara*). Bougainvillea, San José, Costa Rica, 70 p.
- Ocampo R., Maffioli A. 1987. El uso de algunas plantas medicinales en Costa Rica. Vol. 1. Litografía e Imprenta Lil. S.A., San José, Costa Rica, pp. 49-50.
- Odonne G., Bourdy G., Beauchêne J., Houël E., Stien D., Chevolot L., Deharo E. 2007. From tonics-cups to bitter-cups: *Kwasi bita beker* from Suriname. Determination, past and present use of an ancient galenic artefact. J. Ethnopharm. 110: 318-322.

- Okano M., Fukamiya N., Lee K.H. 2003. Bioactive quassinoids. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 23: 285-333.
- Okano M., Fukamiya N., Tagahara K., Cosentino M., Lee T.T.Y., Morris-Natschke S., Lee K.H. 1996. Anti-HIV activity of quassinoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6: 701-706.
- Okano M., Fukamiya N., Tagahara K., Tokuda H., Iwashina A., Nishino H., Lee K.H. 1995. Inhibitory effects of quassinoids on Epstein-Barr virus activation. *Cancer Lett.* 94: 139-146.
- Okano M., Lee K.H. 1981. Antitumor agents. 43. Conversion of bruceoside-A into bruceantin. *J. Org. Chem.* 46 (6): 1138-1141.
- Okano M., Lee K.H., Hall I.H. 1981. Antitumor agents. 39. Bruceantinoside-A and -B, novel antileukemic quassinoid glucosides from *Brucea antidysenterica*. *J. Nat. Prod.* 44: 470-474.
- O'Neill M.J., Bray D.H., Boardman P., Phillipson J.D., Warhurst D.C., Peters W., Suffness M. 1986. Plants as sources of antimalaria drugs: In vitro antimalarial activities of some quassinoids. *Antimicro. Agents Chemother.* 30: 101-104.
- Otero R., Fonnegra R., Jiménez S.L., Núñez V., Evans N., Alzate S.P., García M.E., Saldarriaga M., Valle G.D., Osorio R.G., Díaz A., Valderrama R., Duque A., Vélez H.N. 2000. Snakebites and ethnobotany in the Northwest region of Colombia. Part I. Traditional use of plants. *J. Ethnopharm.* 71 (3): 493-504.
- Parveen S., Das S., Kundra C.P., Pereira B.M.A. 2003. A comprehensive evaluation of the reproductive toxicity of *Quassia amara* in male rats. *Reprod. Toxicol.* 17 (1): 45-50.
- Paulik M., Grieco P., Kim C., Maxeiner H.G., Grunert H.P., Zeichhardt H., Morré D.M., Morré D.J. 1999. Drug-antibody conjugates with anti-HIV activity. *Biochem. Pharmacol.* 58: 1781-1790.
- Pérez E. 1990. Plantas útiles de Colombia. Ed. Víctor Hugo, Medellín, Colombia, pp. 695-697.
- Pérez Soto J. 2008. Conocimientos y usos etnobotánicos acerca de plantas con potencial medicinal de la comunidad de Tilgüe (Isla de Ometepe, Departamento de Rivas, Nicaragua). Monografía de Licenciatura, UNAN-Managua, Nicaragua, 150 p.
- Pettit G.R., Singh S.B., Goswami A., Nieman R.A. 1988. Antineoplastic agents 157. *Quassia kerstingii*. *Tetrahedron* 44 (11): 3349-3354.
- Phillipson J.D., Darwish F.A. 1981. Bruceolides from Fijian *Brucea javanica*. *Planta Med.* 41: 209-220.
- Phillipson J.D., O'Neill M.J. 1986. Novel antimalarial drugs from plants? *Parasitol. Tod.* 2 (12): 355-359.
- Pierré A., Robert-Géro M., Tempête C., Polonsky J. 1980. Structural requirements of quassinoids for the inhibition of cell transformation. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 93: 675-686.
- Pittier H. 1978. Plantas usuales de Costa Rica. Editorial Costa Rica, San José, Costa Rica, p. 170.
- Polonsky J. 1973. Quassinoid bitter principle. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 30: 101-150.
- Polonsky J. 1985. Quassinoid bitter principle-II. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 47: 221-264.
- Polonsky J. 1986. Recent advances in the quassinoid fields, pp. 125-137. In Barton D., Ollis W.D. (Eds.): *Advances in Medicinal Phytochemistry*. John Libbey, Londres, Gran Bretaña.
- Polonsky J., Varenne J., Prangé T., Pascard C. 1980. Antileukaemic quassinoids: structure (X-ray analysis) of bruceine C and revised structure of bruceantinol. *Tetrahedron Lett.* 21: 1853-1856.
- Raji Y., Bolarinwa A.F. 1997. Antifertility activity of *Quassia amara* in male rats – in vivo study. *Life Sci.* 61 (11): 1067-1074.
- Rahman S., Fukamiya N., Okano M., Tagahara K., Lee K.H. 1997. Anti-tuberculosis activity of quassinoids. *Chem. Pharm. Bull.* 45 (9): 1527-1529.
- Rahman S., Fukamiya N., Tokuda H., Nishino H., Tagahara K., Lee K.H., Okano M. 1999. Three new quassinoid derivatives and related compounds as antitumor promoters from *Brucea javanica*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 72 (4): 751-756.
- Robins R.J., Morgan M.R.A., Rhodes M.J.C., Furze J.M. 1984. Determination of quassin in picogram quantities by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Phytochemistry* 23 (5): 1119-1123.
- Robins R.J., Rhodes M.J.C. 1984. High-performance liquid chromatographic methods for the analysis and purification of quassinoids from *Quassia amara* L. *J. Chromat.* 283: 436-440.
- Rogers L.J., Shah S.P.J., Goodwin T.W. 1968. Compartmentation of biosynthesis of terpenoids in green plants. *Photosynthetica* 2: 184-207.
- Saavedra M.A. 2000. Compendio nicaragüense de plantas medicinales. Foward Enterprise Co., Managua, Nicaragua, 171 p.
- Sakaki T., Yoshimura S., Tsuyuki T., Takahashi T., Honda T. 1986. Yadanzioside P, a new antileukemic quassinoid glycoside from *Brucea javanica* (L.) Merr with the 3-O-(β -D-glucopyranosyl)bruceatin structure. *Chem. Pharm. Bull.* 34: 4447-4450.
- Silva M.F., Das G.F., Gottlieb O.R. 1987. Evolution of quassinoids and limonoids in the Rutales. *Biochem. Syst. Ecol.* 15: 85-103.
- Simão S.M., Barreiros E.L., Das G.F., Da Silva M.F., Gottlieb O.R. 1991. Chemogeographical evolution of quassinoids in Simaroubaceae. *Phytochemistry* 30 (3): 853-865.
- Spohn R.F., Grieco P.A., Nargund R.P. 1987. Chemical transformations in the quassinoid series: Construction of the sensitive hydroxy enone functionality present in the ring A of quassimarín and related quassinoids. *Tetrahedron Lett.* 28 (22): 2491-2494.

- Stevens W.D., Ulloa C., Pool A., Montiel O.M. 2001. *Flora de Nicaragua*. Vol. 85, tomos I, II y III. Missouri Botanical Garden Press, St. Louis Missouri.
- Tamura S., Fukamiya N., Okano M., Tokuda H., Aoi W., Mukainaka T., Nishino H., Tagahara K., Koike K. 2002. Cancer chemopreventive effect of quassinoids derivatives. Introduction of side chain to shinjulactone C for enhancement of inhibitory effect on Epstein-Barr virus activation. *Cancer Lett.* 185: 47-51.
- Thomas W.W. 1990. The american genera of Simaroubaceae and their distribution. *Acta Bot. Bras.* 4 (1): 11-18.
- Toma W., Gracioso J.S., Andrade F.D.P., Hiruma-Lima C.A., Vilegas W., Souza Brito A.R.M. 2002. Antiulcerogenic activity of four extracts obtained from the bark wood of *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *Biol. Pharm. Bull.* 25 (9): 1151-1155.
- Toma W., Gracioso J.S., Hiruma-Lima C.A., Andrade F.D.P., Vilegas W., Souza Brito A.R.M. 2003. Evaluation of the analgesic and antiedematogenic activities of *Quassia amara* bark extract. *J. Ethnopharm.* 85: 19-23.
- Tresca J.P., Alais L., Polonsky J. 1971. Constituants amers du *Quassia africana* Baill. (Simaroubacées). Simalikalactones A, B, C, D et simalikalahémiacétal A. C. R. Hebdomad. Séances Acad. Sci. C Sci. Chimiq. 273: 601-604.
- Valenta Z. 1971. Ryanodine and quassin, pp. 191-205. In International TOPAC Congress of Pesticide Chemistry, Pesticide Chemistry Proceedings, Tel-Aviv, Israel.
- Valenta Z., Papadopoulos S., Podesva C. 1961. Quassin and neoquassin. *Tetrahedron* 15: 100-110.
- Van Dang G., Rode B.M., Stuppner H. 1994. Quantitative electronic structure-activity relationship (QESAR) of natural cytotoxic compounds: maytansinoids, quassinoids and cucurbitacins. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2: 331-350.
- Vigneron M., Deparis X., Deharo E., Bourdy G. 2005. Knowledge attitudes and practices study applied to antimalarial remedies used in French Guiana. *J. Ethnopharm.* 98: 351-360.
- Villalobos R. 1996. Caracterización de la distribución de una planta medicinal (*Quassia amara*) como base para su manejo técnico, pp. 17-22. In X Congreso Nacional Agronómico Vol. I, EUNED, San José, Costa Rica.
- Villalobos R., Marmillod D., Ocampo R., Mora G., Rojas C. 1999. Variations in the quassin and neoquassin content in *Quassia amara* (Simaroubaceae) in Costa Rica: ecological and management implications. *Acta Hort.* 502: 369-376.
- Wall M.E., Wani M.C. 1978. Plant antitumor agents. 17. Structural requirements for antineoplastic activity in quassinoids. *J. Med. Chem.* 21 (12): 1186-1188.
- Woo G.H., Shibutani M., Inoue K., Fujimoto H., Takahashi M., Lee K.Y., Hirose M. 2007. Promoting potential of a Jamaica quassia extract in a rat medium-term hepatocarcinogenesis bioassay. *Food Chem. Tox.* 45: 1160-1164.
- Woodson R.E., Schery R.W., Porter D.M. 1973. Flora of Panama. Part VI. Family 90. Simaroubaceae. *Ann. Missouri Bot. Gar.* 60 (1): 23-39.
- Wright C.W. 2005. Traditional antimalarials and the development of novel antimalarial drugs. *J. Ethnopharm.* 100: 67-71.
- Wright C.W., Anderson M.M., Allen D., Phillipson J.D., Kirby G.C., Warhurst D.C., Chang H.R. 1993. Quassinoids exhibit greater selectivity against *Plasmodium falciparum* than against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* or *Toxoplasma gondii* in vitro. *J. Euk. Microbiol.* 40 (3): 244-246.



© 2008 The authors, licensee BLACPMA ISSN 0717 7917

